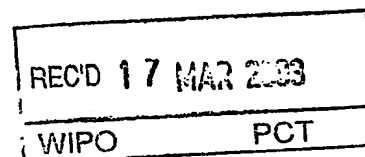


**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 08 029.1
Anmeldetag: 26. Februar 2002
Anmelder/Inhaber: BASF Aktiengesellschaft,
Ludwigshafen/DE
Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von 2-Chlor-
methylphenylessigsäurederivaten
IPC: C 07 C 249/12

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

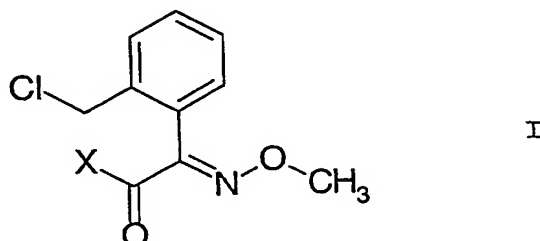
München, den 13. Februar 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Best Available Copy

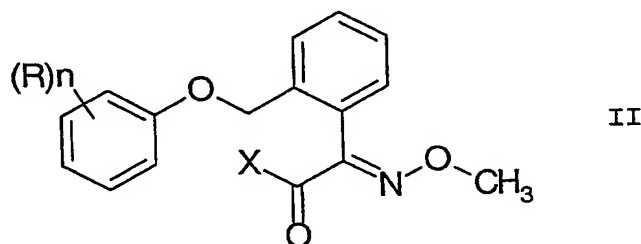
Hofß

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 2-Chlormethyl-phenylelessigsäure-
derivaten der Formel I,



in der X für C₁-C₄-Alkoxy oder Methylamino steht, durch Ether-
spaltung von Verbindungen der Formel II,



in der R C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₂-Halogenalkyl, C₁-C₄-
Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkylcarbonyloxy, Halogen, Nitro oder
Cyano bedeutet und X die obengenannte Bedeutung besitzt, da-
durch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in Gegenwart von
Chlorwasserstoff und einem inerten Lösungsmittel stattfindet,
und dem Reaktionsgemisch ein Katalysator ausgewählt aus der
Gruppe: Eisen, Indium oder deren Halogenide, Oxide oder Tri-
flate zugesetzt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als
Katalysator Eisen(III)chlorid eingesetzt wird.
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeich-
net, dass der Katalysator in einer Konzentration von 0,001
bis 0,5 Moläquivalenten eingesetzt wird.

Best Available Copy

2

4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass 1 bis 25 Moläquivalente Chlorwasserstoff eingesetzt werden.
5. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass als inertes Lösungsmittel ein aromatischer oder aliphatischer gegebenenfalls halogenerter Kohlenwasserstoff eingesetzt wird.

10

15

20

25

30

35

40

45

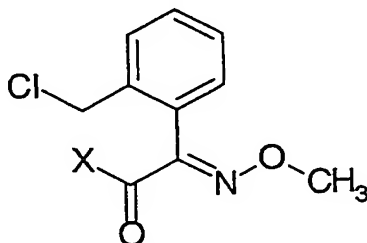
Best Available Copy

Verfahren zur Herstellung von 2-Chlormethylphenylessigsäurederivaten

5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-Chlormethylphenylessigsäurederivaten der Formel I,

10

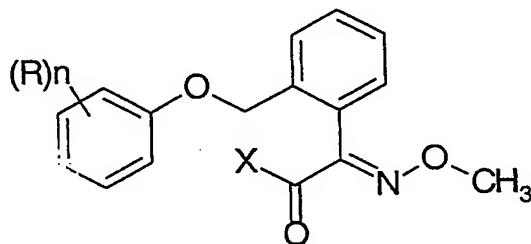


I

15

in der X für C₁-C₄-Alkoxy oder Methylamino steht, durch Etherspaltung von Verbindungen der Formel II,

20



II

25

in der R C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₂-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkylcarbonyloxy, Halogen, Nitro oder Cyano bedeutet und X die obengenannte Bedeutung besitzt.

30

Aus J. Chem. Research (S) 232-3 (1985) und aus J. Org. Chem. 64, 4545 (1981) sind Methoden zur Spaltung von Benzylethern in Gegenwart von speziellen Lewissäuren wie Natriumiodid/Bortrifluorid bzw. Eisen(III)chlorid auf Kieselgel bekannt. Die Lewissäuren kommen hierbei in mehr als stöchiometrischen Mengen zum Einsatz, was die Verfahren unwirtschaftlich macht.

35

In Synlett (10), 1575-6 (1999) wird ein Verfahren zur Spaltung von 4-Nitrobenzylethern in Gegenwart von Indium und wässrigem Ammoniumchlorid beschrieben. Indium wird hierbei in einem Überschuß von mehr als 8 Äquivalenten bezogen auf den zu spaltenden Ether eingesetzt.

40

Ein Verfahren zur Herstellung von 2-Chlormethylphenylessigsäurederivaten der Formel I durch Spaltung der entsprechenden Benzylether II ist in WO-A 97/21686 beschrieben. Der Benzylether II wird

45

Best Available Copy

hierin mit einem mehrfachen molaren Überschuß an Bortrichlorid versetzt.

Die im Stand der Technik bekannten Verfahren zeichnen sich durch
5 den mehr als stöchiometrischen Einsatz von Lewissäuren aus. Die verwendeten Lewissäuren sind zudem problematisch in der Handhabung und größtenteils äußerst korrosiv.

Es bestand die Aufgabe, ein mit hoher Ausbeute und Selektivität
10 durchführbares katalytisches Verfahren zur Herstellung von 2-Chlormethylphenylelessigsäurederivaten der Formel I aus den entsprechenden Benzylethern bereitzustellen, das die obengenannten Nachteile nicht aufweist. Weiterhin war darauf zu achten, dass der Benzylether II mit hoher Selektivität gespalten wird, d.h.
15 die Methoxyiminophenylglyoxylsäure-Einheit in der Zielverbindung I sollte erhalten bleiben.

Diese Aufgabe wird dadurch gelöst, dass die Etherspaltung in Gegenwart von Chlorwasserstoff und einem inerten Lösungsmittel
20 stattfindet, und dem Reaktionsgemisch ein Katalysator ausgewählt aus der Gruppe: Eisen, Indium oder deren Halogenide, Oxide oder Triflate zugesetzt wird.

Der Chlorwasserstoff wird in der Regel gasförmig in das Reaktionsgemisch eingeleitet. Es ist jedoch auch möglich den Chlorwasserstoff einzukondensieren. Im allgemeinen wird der Chlorwasserstoff in einem Molverhältnis in Bezug auf den Benzylether von 1
25 bis 25, vorzugsweise 1 bis 10 und insbesondere bevorzugt 3 bis 5 Moläquivalenten eingesetzt.

30

Als Katalysator dienen Lewissäuren ausgewählt aus der Gruppe: Eisen, Indium oder deren Halogenide, Oxide oder Triflate. Bevorzugt sind die Katalysatoren: Eisen und Indium(III)chlorid sowie insbesondere Eisen(III)oxid und Eisen(III)chlorid. Der Katalysator
35 wird in einer Konzentration von 0,001 bis 0,5 und vorzugsweise 0,01 bis 0,2 Moläquivalenten eingesetzt.

Als Lösungsmittel kommen aromatische (halogenierte) Kohlenwasserstoffe wie z.B. Benzol, Toluol, Xylol, Chlorbenzol, Dichlorbenzol, Brombenzol und Benzotrifluorid; aliphatische (halogenierte)
40 Kohlenwasserstoffe wie z.B. Pentan, Heptan, Dichlormethan, Chloroform, 1,2-Dichlorethan oder Tetrachlorkohlenstoff; cycloaliphatische Kohlenwasserstoffe wie z.B. Cyclohexan oder Cyclopentan; Ether wie z.B. Dimethoxyethan, Diethylether, Di-isopropylether,
45 Ester wie z.B. Essigsäureethylester oder Essigsäurebutylester in

3

Frage. Es können auch Gemische dieser Lösungsmittel eingesetzt werden.

Bevorzugte Lösungsmittel sind aromatische (halogenierte) Kohlenwasserstoffe und aliphatische (halogenierte) Kohlenwasserstoffe.

Unter Umständen kann es von Vorteil sein dem Reaktionsgemisch Lewisbasen wie z.B. Pyridin, N,N-Dimethylanilin oder Ethanthiol und/oder weitere Hilfsstoffe wie Trimethylsilylchlorid zuzusetzen.

Weiterhin kann es von Vorteil sein in einem Zweiphasensystem in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators wie z.B. Tetrabutylammoniumchlorid, Tetrahexylammoniumchlorid, Tetrabutylphosphoniumchlorid, Bis(triphenylphosphoranylidene)ammoniumchlorid, Trimethylbenzylammoniumchlorid, Triethylbenzylammoniumchlorid oder Triphenylbenzylammoniumchlorid zu arbeiten.

Die Reaktionstemperatur beträgt üblicherweise 0 bis 100°C und vorzugsweise 30 bis 70°C. Der Reaktionsdruck beläuft sich üblicherweise auf 0 bis 6 bar. Vorzugsweise wird die Reaktion drucklos durchgeführt.

Weiterhin ist es vorteilhaft, die Etherspaltung unter Schutzatmosphäre auszuführen.

Als Ausgangsstoffe für die Etherspaltung kommen die eingangs erwähnten Benzylether II in Frage. Sie sind nach literaturüblichen Methoden zugänglich (EP-A 253 213, EP-A 254 426, EP-A 398 692 oder EP-A 477 631). Insbesondere eignen sich die am Markt gängigen Pflanzenschutzmittel wie beispielsweise 2-Methoxyimino-2-[(2-methylphenyloxymethyl)phenyl]essigsäuremethylester (Kresoxim-methyl, EP-A 253 213).

Nach der Etherspaltung wird das Reaktionsgemisch in der Regel extraktiv aufgearbeitet. Verunreinigungen mit Katalysator lassen sich beispielsweise durch Extraktion mit wässriger Mineralsäure wie Salzsäure entfernen. Das abgespaltene Phenol läßt sich vorteilhaft durch Extraktion mit wässriger Alkali wie Natronlauge entfernen.

Das erhaltene 2-Chlormethylphenyllessigsäurederivat kann direkt im inerten Lösungsmittel gelöst oder nach destillativem Entfernen des Lösungsmittels als Schmelze weiterverarbeitet werden.

4

Das Rohprodukt lässt sich durch Umkristallisieren in Alkoholen wie Methanol, Ethanol, n-Butanol oder Gemischen davon oder Gemischen von Alkoholen und Dimethylformamid weiter reinigen. Weiterhin lässt sich das Rohprodukt durch Schmelzkristallation reinigen.

5

Verfahrensbeispiele

Beispiel 1

- 10 In 150 ml Chlorbenzol wurden 7,5 g (24 mmol) Kresoxim-methyl gelöst. Anschließend wurden 0,32 g (2,4 mmol) Eisen(III)chlorid zugegeben und danach innerhalb von 1 h, während der Aufheizphase auf 50°C, 2,6 g (72 mmol) Chlorwasserstoff eingegast. Unter Rühren wurde die Reaktionsmischung weitere 2 Stunden auf 50°C gehalten
- 15 und anschließend der Umsatz mittels HPLC kontrolliert. Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionslösung abgekühlt und mit 10 ml Methanol versetzt. Die Reaktionsmischung wurde zunächst mit Salzsäure und anschließend mit Natronlauge extrahiert. Die organische Phase wurde neutral gewaschen und anschließend vom Lösungsmittel
- 20 befreit. Die Ausbeute an 2-Methoxyimino-2-[(2-chlormethyl)phenyl]essigsäuremethylester betrug 75 %.

Beispiel 2

- 25 In 150 ml Toluol werden 7,5 g (24 mmol) Kresoxim-methyl gelöst. Anschließend wurden 0,53 g (2,4 mmol) Indium(III)chlorid zugegeben und innerhalb von 1 h, während der Aufheizphase auf 40°C, 2,6 g (72 mmol) Chlorwasserstoff eingegast. Unter Rühren wurde die Reaktionsmischung weitere 4 Stunden bei 40 °C gehalten und an-
- 30 schließend wie in Beispiel 1 aufgearbeitet. Die Ausbeute an 2-Methoxyimino-2-[(2-chlormethyl)phenyl]essigsäuremethylester betrug 80 %.

Beispiel 3

35

- Die Etherspaltung erfolgte analog Beispiel 1, in 150 ml 1,2-Dichlorethan. Es wurden innerhalb von 1 h während der Aufheizphase auf 100°C 4,1 g (112 mmol) Chlorwasserstoff eingegast und die Reaktionsmischung weitere 5 Stunden auf 100 °C gehalten. Die Aus-
- 40 beute am Wertprodukt betrug 80 %.

Best Available Copy

Vergleichsbeispiele

Beispiel 4

5 In 150 ml Toluol wurden 7,5 g (24 mmol) Kresoxim-methyl gelöst. Anschließend wurden 0,32 g (2,4 mmol) Aluminiumchlorid zugegeben und danach wurden innerhalb von 1 h während der Aufheizphase auf 100°C 2,6 g (72 mmol) Chlorwasserstoff eingegast. Unter Rühren wurde die Reaktionsmischung weitere 2 Stunden auf 100°C gehalten
10 und anschließend wie in Beispiel 1 aufgearbeitet. Die Ausbeute am Wertprodukt betrug 30 %.

Beispiel 5

15 In 150 ml 1,2-Dichlorethan wurden 7,5 g (24 mmol) Kresoxim-methyl gelöst. Anschließend wurden 0,63 g (2,4 mmol) Zinntetrachlorid zugegeben und innerhalb von 1 h, während der Aufheizphase auf 85°C, 2,6 g (72 mmol) Chlorwasserstoff eingegast. Unter Rühren wurde die Reaktionsmischung weitere 4 Stunden auf 85°C gehalten
20 und anschließend wie in Beispiel 1 aufgearbeitet. Die Ausbeute am Wertprodukt betrug 30 %.

25

30

35

40

Best Available Copy

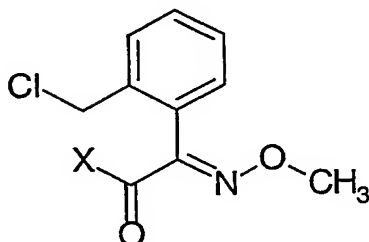
45

Verfahren zur Herstellung von 2-Chlormethyl-phenylelessigsäurederi-
vaten

5 Zusammenfassung

Verfahren zur Herstellung von 2-Chlormethyl-phenylelessigsäurederi-
vaten der Formel I,

10

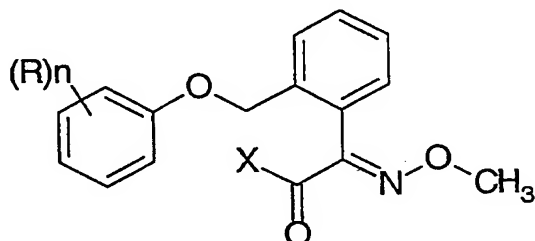


I

15

in der X für C₁-C₄-Alkoxy oder Methylamino steht, durch Etherspal-
tung von Verbindungen der Formel II,

20



II

25

in der R C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₂-Halogenalkyl, C₁-C₄-Al-
kylcarbonyl, C₁-C₄-Alkylcarbonyloxy, Halogen, Nitro oder Cyano be-
deutet und X die obengenannte Bedeutung besitzt, dadurch gekenn-
zeichnet, dass die Umsetzung in Gegenwart von Chlorwasserstoff
und einem inerten Lösungsmittel stattfindet, und dem Reaktionsge-
misch ein Katalysator ausgewählt aus der Gruppe: Eisen, Indium
oder deren Halogenide, Oxide oder Triflate zugesetzt wird.

30

35

Best Available Copy

40

45